

Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel

Chefarzt: Prof. Dr. H. Heusser

Neue Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von Harnwegssteinen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Felix Hügin

von Oberwil (BL)
und Basel

~~Basel 1954~~

DRUCK: HALLWAG BERN

1955

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. H. Heusser

Tag der Promotion: 23. Dezember 1954



Erschienen in der Zeitschrift
PRAXIS, Schweiz. Rundschau für Medizin
Jahrgang 44, Heft 36

Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Heusser)

Neue Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von Harnwegssteinen

Von *Felix Hügin*

I. EINLEITUNG

Die Aetiologie der Harnwegssteine ist sicher sehr mannigfaltig. Viele Faktoren, die ursächlich eine bedeutende Rolle spielen, sind seit langem bekannt, andere werden vermutet, und immer wieder stösst man auf neue Erkenntnisse über mögliche Zusammenhänge im Steinproblem. Eine Folge davon, dass im einzelnen Fall oder gesamthaft mehrere verschiedene Faktoren bei der Steinbildung mitwirken können, ist die Erscheinung, dass die Methoden der Prophylaxe und Therapie sehr zahlreich und vielgestaltig geworden sind. Die Fälle mit eindeutiger Indikation zur Operation bereiten keine Schwierigkeiten. Problematisch wird die Wahl des Vorgehens erst bei der konservativen Behandlung vorliegender Steine, die aus irgendeinem Grunde nicht operativ entfernt werden können, oder bei der Verhütung von Rezidiven nach erfolgter Operation.

Von amerikanischen Autoren wurden in den letzten fünf Jahren vorwiegend drei neuartige Behandlungsprinzipien untersucht, die für die Prophylaxe und konservative Therapie geeignet erscheinen. In der weiteren Verfolgung des Prinzipes

der Steinauflösung wurden einerseits mit verschiedenen chemischen Substanzen, andererseits mit einem dem Aufbau der Steine entsprechenden Ferment erfolgversprechende Versuche angestellt. Das Grundprinzip einer weitem Methode liegt in der Ableitung von Elektrolyten und salzbildenden Ionen von der Niere auf den Intestinaltrakt, und eine nochmals anders gerichtete Behandlungsentention versucht, durch Erhöhung der Schutzkolloide des Urins zu Erfolgen zu gelangen.

In den folgenden Ausführungen sollen vorwiegend diese *neuartigen Prinzipien in der Behandlung des Steinleidens* berücksichtigt und an Hand der von den verschiedenen Autoren durchgeführten Steinauflösungsversuche an Patienten, an Tieren und im Reagensglas einer Prüfung unterzogen werden.

II. BISHERIGE VERSUCHE

A. Aluminiumgel

Ausgehend von der Tatsache, dass mit der Zu- oder Abnahme der Urinkonzentration eines zur Steinbildung befähigten Stoffes die Entwicklung eines Steines gefördert oder verhindert werden kann, wurde beim Vorhandensein von *Phosphatsteinen* versucht, durch die Verminderung der Ausscheidung des anorganischen Phosphors durch die Nieren die Phosphatkonzentration im Urin herabzusetzen und die Ausscheidung der Phosphate durch den Darm zu fördern.

In dieser Hinsicht ergab die Verwendung der Aluminiumgels *Amphojel* und *Basaljel* ermutigende Resultate. Wenn die Phosphatausscheidung unter normalen Verhältnissen zu 80 % durch die Nieren und zu 20 % durch den Darm erfolgt, so ist unter der Einwirkung der Aluminiumgels das prozentuale Verhältnis nahezu umgekehrt.

George S. Barrett behandelte während 2½ Jahren 34 Patienten, die alle wiederholt Urinsteinen gehabt hatten, prophylaktisch mit 4mal täglich 30 bis 45 cm³ *Amphojel* mit Magnesiumtrisilikat und erreichte in 88,2 % positive Resultate. In 4 Fällen war die Behandlung erfolglos, und es trat trotz *Amphojel* eine Zunahme der Steingrösse ein, oder es bildeten sich proximal einer Ureterstriktur neue Konkreme. Bei einem der Fälle lag eine idiopathische Hyperkalziurie vor, und das Rezidiv trat unter hohem Urinkalziumspiegel ein. Die Ver-

minderung des Urinphosphatspiegels ist bei allen Gels bemerkenswert, jedoch unterschiedlich in der Grösse (*Shorr* und *Carter*). Bei normaler Nierenfunktion ist Basaljel etwa $\frac{1}{3}$ wirksamer pro Volumen als Amphojel.

Zum Vergleich der Wirkung der Aluminiumgels wurden 10 Patienten, die zunächst Amphojel mit Magnesiumtrisilikat erhalten hatten, anschliessend mit derselben Dosis Basaljel behandelt. Dabei zeigte es sich, dass Basaljel, ein Aluminiumkarbonatgel, die Urinphosphatausscheidung stärker herabsetzte (78 %), als es Amphojel oder Amphojel mit Magnesiumtrisilikat (56 %) vermochten. Deshalb erscheint Basaljel als bevorzugtes Mittel in der Prophylaxe der Harnwegsteine.

Ephraim Shorr und *Anne C. Carter* wendeten bei 22 Patienten mit teilweise steinhaltigen Nieren die Aluminiumgeltherapie an. Gleichzeitig wurden die Phosphor- und Kalziumaufnahmen konstant gehalten und betrugen zwischen 1,200 und 1,300 mg Phosphor und etwa 700 mg Kalzium pro Tag. Auch nach *Vermeulen* u. a. muss zur Herabsetzung des Phosphatgehaltes des Urins mit Basaljel die Aufnahme von Phosphor in der Kost beschränkt werden. *Laurence F. Greene* stellt fest, dass in Fällen von Phosphatsteinen eine phosphorarme Diät und die Verordnung von Basaljel die Aufnahme von Phosphor ins Blut und die Ausscheidung durch die Nieren vermindern. Bei den untersuchten 36 Nieren handelte es sich um solche, die früher Phosphatsteine aufwiesen oder noch bei Beginn der Behandlung Steine enthielten. Nach dem Abschluss der Behandlung waren bei den 6 von Steinen vorgängig befreiten Nieren keine Rezidive festzustellen, und nur bei 3 von den 30 Nieren mit Steinen in situ trat eine Grössenzunahme der Steine ein. Von 4 Nieren waren die Steine vollständig abgegangen, und bei 3 nahmen die Steine an Grösse ab. Bei 4 Patienten nahm nach der Unterbrechung der Therapie die Grösse der Steine derart zu, dass die Indikation zur Operation gegeben war. Die Dosierung des Basaljel richtete sich nach dem Phosphatgehalt des 24-Stunden-Urins, der zugleich mit dem Kalzium- und Kreatininspiegel alle 1 bis 2 Monate bestimmt wurde. Daneben spielen der Zitronensäuregehalt des Urins, die 24-Stunden-Urinmenge, die Infektion mit alkalisierenden Keimen und die anatomischen Verhältnisse der Niere eine wichtige Rolle.

Die tägliche Dosis von Aluminiumgels betrug 90 bis 200 cm³ Amphojel allein oder mit Magnesiumtrisilikat, 40 Amphojel-Tabletten oder 80 bis 190 cm³ Basaljel. Eine zeitliche Begrenzung der Therapie ist nicht sicher bekannt; sie kann bei normalen Nieren über 7 Jahre fortgesetzt werden.

Die Aluminiumgeltherapie ist auch prä- und postoperativ wirksam zur Verhütung von Steinbildung im Harntrakt und in Drainröhren. Die Aluminiumgels dürfen ohne Nachteil auch bei geschädigter Nierenfunktion verwendet werden. Sie bilden mit den Phosphaten ein unlösliches Aluminiumphosphatsalz im Intestinaltrakt und bewirken gleichzeitig eine Verminderung der im Urin ausgeschiedenen Menge. Die Alkaliereserve wird nicht beeinflusst, und das pH des Urins wird nicht auffällig verändert. Die Urinkalziumausscheidung zeigte meist einen vorübergehenden Anstieg, ging aber selten über 100 mg in 24 Stunden.

In mehreren Versuchen zur Verhütung von Steinbildung durch verminderte Magnesiumaufnahme oder durch Fütterung von Aluminiumgels fanden *Vermeulen, Ragins, Goetz und Grove*, dass Magnesiumammoniumphosphatsteine durch Herabsetzung der Magnesium- oder Phosphatkonzentration im Urin verhütet werden können. — Der Einfluss der Magnesiumaufnahme auf die Bildung von Magnesiumammoniumphosphatsteinen wurde an drei Gruppen von Ratten untersucht, in deren Blasen Fremdkörper aus Zink als Steinnukleus eingeführt wurden. Die erste Gruppe erhielt eine Kontrolldiät, die zweite eine an Magnesium arme, die dritte eine an Magnesium reiche Cannon-Diät. Nach 6 Wochen wurden die Tiere getötet und das Gewicht der Steine bestimmt. Die Gruppe mit der magnesiumarmen Cannon-Diät bildete keine Steine. Die Kontrollen und die Gruppe mit der magnesiumreichen Diät hingegen zeigten ein ausgezeichnetes Steinwachstum. Die Phosphorausscheidung entsprach nicht dem Phosphorgehalt der verschiedenen Kostformen.

In einem weiteren Tierversuch wurde die Wirkung von Basaljel untersucht. Eine Gruppe von Ratten erhielt Basaljel und eine Kontrollgruppe eine Standarddiät allein. In der Basaljel-Gruppe war die Urinphosphorkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe deutlich vermindert. Wahrscheinlich als Folge davon liess sich auch ein beträchtlicher Unterschied

in der Steinbildung feststellen. Die Urinphosphorkonzentration betrug bei den 24 Kontrolltieren durchschnittlich 142 mg⁰/₀ und das Steingewicht im Verlauf von 6 Wochen durchschnittlich 72,4 mg. Die 24 mit Basaljel gefütterten Ratten wiesen eine Urinphosphorkonzentration von durchschnittlich 49 mg⁰/₀ auf, also ein Drittel des Kontrollspiegels und ein durchschnittliches Steingewicht von 9,9 mg in 6 Wochen. Nach *Shorr* und *Carter* ist Basaljel das wirksamste Aluminiumgel mit Rücksicht auf die Eliminierung des Phosphors.

Weniger erfolgreich war die Behandlung mit Basaljel in einem andern vergleichenden Fütterungsversuch. Eine Gruppe von Ratten, die unter einer Standarddiät Steine gebildet hatte, wurde in 3 Kategorien aufgeteilt, von denen die erste weiterhin eine Kontrolldiät erhielt, die zweite eine magnesiumarme Cannon-Diät, die dritte eine Kontrolldiät mit Basaljel. Die Steine der Kontrollgruppe nahmen, wie erwartet, an Grösse zu. Bei den Ratten mit magnesiumarmer Diät ergab sich eine deutliche Steinauflösung mit einer durchschnittlichen Aenderung des Steingewichtes von 59,9 mg. Bei 9 von 11 Tieren trat eine vollständige Auflösung ein. Von den 32 Steinen der mit Basaljel behandelten Tiere lösten sich 4 vollständig auf, die übrigen nur unvollständig oder blieben gänzlich unverändert. Insgesamt 9 Steine nahmen an Gewicht zu. Die durchschnittliche Gewichtsänderung betrug weniger als 16 mg für die ganze Gruppe.

Dieselben Autoren fanden bei Ratten, wie oben berichtet, die auch von *Barrett*, *Greene*, *Shorr* und *Carter* allgemein festgestellte Verminderung der Phosphatausscheidung durch Basaljel; beim Menschen hingegen war sie ungenügend. Die empfohlene Menge von 160 cm³ Basaljel täglich vermindert den Urinphosphat Spiegel nicht deutlich, wenn der Phosphorgehalt der Nahrung hoch ist. Im vorliegenden Fall war die Phosphoraufnahme höher als die von *Shorr* und *Carter* mit 1,200 mg pro Tag empfohlene Menge.

Bei der Beobachtung der Beziehung zwischen dem Blasensteinwachstum und der Konzentration von Phosphor und Magnesium im Urin konnte von den gleichen Autoren die Blasensteinbildung bei Ratten verhindert werden durch Herabsetzung der Urinmagnesiumkonzentration bei niedriger Ma-

gnesiumdiät oder durch Reduktion der Urinphosphate mit Basaljel. Ausgebildete Steine konnten manchmal durch diese Behandlung aufgelöst werden.

B. Auflösung von Harnsteinen durch chemische Mittel

Die Auflösung von Harnsteinen mit *chemischen Mitteln* beruht auf dem Prinzip der Bindung von Kalzium in einer wasserlöslichen Form.

Robert F. Gehres und *Samuel Raymond* beschäftigen sich mit dem Natriumsalz der Aethylendiamintetraessigsäure, das wegen seiner Wirkung auf Urinstein die Bezeichnung *Calsol* erhielt. Die Autoren stellten allgemein fest, dass neutrale wässrige Lösungen dieses Reagens die Urinstein weich und bröcklig werden lassen und unter der Bildung von löslichen Kalziumkomplexen rasch auflösen. Obwohl *Calsol* alle Steintypen auflöst, zeigten sich entsprechend der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Steine Unterschiede in der Auflösungskraft. Die hauptsächlich anorganischen Bestandteile der Harnsteine sind Kalzium, Magnesium und Ammonium als Kationen in verschiedenen Kombinationen mit den Anionen Phosphat, Karbonat, Oxalat und Urat. Es ist bemerkenswert, dass die Autoren der organischen Komponente der Steine in der Frage der Auflösung geringe Bedeutung zumessen.

In einem vergleichenden Auflösungsversuch wurde die Wirkung von *Calsol* und der bereits bekannten Zitratlösung von Suby auf 44 Steinpaare und 44 Patienten untersucht. Eine 3 %ige *Calsol*-Lösung wurde hergestellt durch Auflösung von 30 g *Calsol* und 10 g Natriumhydroxyd in einem Liter Wasser. Um ein pH von 7,5 zu erhalten, waren zusätzlich etwa 2 g Natriumhydroxyd erforderlich. In Lösungen von 1 bis 3 % und bei pH 7 bis 8 hat das Reagens den optimalen Auflösungseffekt auf Urinstein. Für klinischen Gebrauch schien die optimale Konzentration 1,5 % zu sein (isotonisch). Die Zitratlösung von Suby wurde nach der Formel G als 3 %iges Natriumzitatrat von pH 4 zubereitet. Bei den Versuchssteinen handelte es sich um Oxalat-, Urat- und Phosphatkarbonatsteine, die alle Kalzium enthielten. Sie wurden für 24 Stunden einzeln in die 3 %igen Lösungen eingelegt. Die anschließende Bestimmung des prozentualen Gewichtsverlustes ergab inner-

halb jedes Steinpaares für den mit Calsol-Lösung behandelten Stein höhere Werte als für das mit saurer Zitrat-G-Lösung behandelte Konkrement (siehe Tabelle 1).

Type of stone	No. Specimens	Calsol		Citrate	
		Av.	Range	Av.	Range
Oxalate	8	27	11—45	2	0—6
Urate	15	16	5—29	3	0—17
Soft	21	34	7—86	17	0—50

Tabelle 1.

Durchschnittlicher Gewichtsverlust von Urinsteinen in Calsol- und Zitratlösungen.

Von den verwendeten Steinen wurden 17 durch Lösung G, 35 durch 1 % Calsol, 43 durch 3 % Calsol angegriffen. Die Zitratlösungen zeigten nur gegenüber den am meisten löslichen Phosphatkarbonattypen genügende Lösungskraft. Ein Zystinstein ohne Kalzium blieb durch die Säure unberührt. — In einem weiteren Auflösungsversuch mit Calsol erzielten die Autoren mit Lösungen von 1 bis 3 % bei pH 7 bis 8 optimale Auflösungseffekte auf Harnsteine in vitro. Calsol zeigte sich besonders wirksam gegen Oxalatsteine, wogegen Lösung G keine Wirkung hatte. Ebenso griff Calsol 14 von 16 Uratsteinen an, Lösung G 4 von 16. Ein ebenso deutlicher Unterschied der beiden Lösungen zeigte sich gegenüber Phosphaten und Carbonaten, die als weiche Steine zu bezeichnen sind. Von diesen löste Calsol 94 % und Lösung G 62 %.

In vivo wird Calsol zur lokalen Spülung verwendet. Normale Kaninchenblasen, die während 5 bis 6 Stunden Lösungen von Calsol ausgesetzt waren, zeigten geringe oder keine toxische Wirkung. Demgegenüber berichtet *Laurence F. Greene*, dass die Irrigation eines Steines mittels Ureterkatheter oder Nephrostomieröhrchen, durch welche Zitrat-, Versen- oder Calsol-Lösungen geleitet werden, unvollständige Auflösung der Steine und Irritation der Niere ergibt.

Die orale Verabreichung von Calsol wurde von Ratten und Mäusen gut ertragen. Die Elimination erfolgte nur durch den Darm, nicht durch die Nieren. Daraus folgt, dass die lokale Spülung die einzig brauchbare Methode der Applikation ist.

Bei Versuchen in vivo wurden 4 von 6 künstlich in Kaninchenblasen implantierte Uratsteine durch Spülung mit Calsol rasch aufgelöst. In einem vorgängigen klinischen Versuch war die Behandlung mit Calsol bei 4 von 7 Patienten mit Harnsteinen wirksam.

Howard Suby, Fuller Albright, Jane Wayne und Eleanor Dempsey nahmen die Aethylendiamintetraessigsäure zum Gegenstand einer Untersuchung. Sie stellten fest, dass der Stoff, ein Weichmittel für Wasser und unter der Bezeichnung *Sequestrin* bekannt, zur Demineralisation von Kaninchenzähnen geeignet ist und betrachteten diese Tatsache als Index für die Fähigkeit einer Lösung, Kalziumphosphatsteine aufzulösen. Neben Kalziumionen vermag Sequestrin auch Magnesium und andere Kationen aus einer Lösung zu entfernen. Es sollte daher bei Magnesiumammoniumsteinen gut wirken.

In vitro löste 2 %iges Sequestrin bei pH 7,0 Kalziumoxalatsteine rascher auf als die Lösung G. Kalziumphosphatsteine dagegen wurden mit Sequestrin langsamer gelöst als mit Lösung G. Harnsäuresteine wurden mit Sequestrin in vitro ebenfalls aufgelöst, aber die gleichen Resultate wurden auch mit einer wässrigen Lösung von Phosphat bei einem pH von 7,0 erhalten. Eine leichte toxische Wirkung von Sequestrin zeigte sich, als bei der Spülung von Kaninchenblasen mit 1-, 2- und 3prozentigen Lösungen eine geringe lokale Reizung auftrat. Auch bei der klinischen Verwendung zur Spülung der Nierenbecken zweier Patienten führte eine Lösung von Sequestrin, die Tween enthielt, bei einem pH von 4,48 zu einer Reizwirkung. Die Spülung musste wegen sofort auftretender Schmerzen abgebrochen werden. Eine 1 %ige Lösung von Tween, eines Netzmittels in destilliertem Wasser, bei pH 6,12 verursachte keinen Gewichtsverlust der Kaninchenzähne. Der Zusatz von 1, 2 und 3 % Tween zu den Sequestrin-Lösungen ergab keine deutliche Gewichtsabnahme der Zähne.

Mit einer neuen chemischen Verbindung für die Auflösung von Urinsteinen befassten sich Benjamin S. Abeshouse und Tobias Weinberg. Sie untersuchten in vitro die Bedeutung von *Versen*, der wässrigen Lösung des Tetranatriumsalzes der Aethylendiamintetraessigsäure in der Auflösung verschiedener Typen von Harnwegssteinen. Bei dem Auflösungsmechanismus bildet ein zweiwertiges Metallion wie Kalzium mit

Versensalzen einen Komplex, wobei das Metall an das Versenanion angelagert wird. Das Kalziumsalz ist deshalb mit Versen in einem nichtionisierten Komplex gebunden. Alkalische Lösungen von Versen lösen die Niederschläge vieler Metalle auf, auch wenn solche Präzipitate gewöhnlich eine maximale Unlöslichkeit in Basen haben.

Nachdem in vitro Untersuchungen nach bewährten Techniken mit verschiedenen Konzentrationen von Versen auf viele Steine von bekannter Zusammensetzung durchgeführt worden waren, wurde die 10 %ige Lösung als die am meisten wirksame lösende Verdünnung anerkannt.

Für Kalziumkarbonatsteine ist Versen ein besonders geeignetes Lösungsmittel. In 6 Stunden wurden von der 10 %igen Lösung 51,5 % gelöst. Ein günstiges Verhalten zeigten auch die gemischten Erdalkaliphosphatsteine, die mit derselben Verdünnung von Versen zu 40 bis 50 % aufgelöst wurden. In geringerem Grad ist Versen zur Auflösung von Kalziumoxalat- und Zystinsteinen in reiner oder kombinierter Form wirksam. Kalziumoxalatsteine ergeben eine Auflösung von 31,1 % in 6 Stunden und Zystinsteine eine solche von 15 % in derselben Zeit. Harnsäure- und Uratsteine wurden durch Versen in verschiedenen Konzentrationen nicht verändert.

Die retrograde Spülung steinhaltiger hydronephrotischer Nierenbecken bei Hunden ergab nach 4 Stunden etwa 25 % Auflösung von Erdalkaliphosphatsteinen. Als unerwünschte Nebenwirkung trat eine Reizung des Nierenbeckens und der Papillen auf. Ebenfalls eine deutliche Reizwirkung zeigte sich an der Auskleidungsmembran von Nierenbecken, Ureter und Blase von Hunden und Kaninchen nach ununterbrochener Spülung von 4 bis 6 Stunden Dauer mit 10 % Versen von pH 7,2. Auch die Irrigation des Nierenbeckens bei der Ratte mit 10-prozentiger Versen-Lösung war von einer starken chemischen Reizung begleitet.

Derselbe Prozentsatz der Auflösung wurde mit 7 $\frac{1}{2}$ -, 5- und 3prozentigen Lösungen von Versen erhalten, wobei eine proportionale Abnahme im Grad der Reizung festzustellen war. Bei der Verwendung einer 3 %igen Lösung wurde in verschiedenen Fällen keine Reizung der Nierenbeckenschleimhaut beobachtet.

Die Untersuchungen über den toxischen Effekt von Versen und seinen Salzen auf die Blase und das Nierenepithel sowie auch über den Einfluss von pH-Veränderungen von Versen-Lösungen auf die Auflösung von Steinen werden fortgesetzt. Klinische Versuche sind mit Versen noch nicht unternommen worden.

C. Fermentlösungen

Die Versuche und Erfahrungen über die Auflösung von Harnwegssteinen mit *Fermentlösungen* allein oder in Kombination sind noch spärlich.

Linwood D. Keyser, Philip C. Scherer und Lawrence W. Claffey weisen darauf hin, dass zunächst allein die kristalline Beschaffenheit der Steine für die Auflösungsversuche massgebend war und dass es die Forscher alle unterlassen haben, das Interesse auch auf das organische Gerüst der Steine zu lenken, in dem das Kristallgerüst eingelagert ist. Man konnte erwarten, dass durch eine Lockerung oder Auflösung der bindenden organischen Substanz die eigentliche Steinauflösung unterstützt werde, indem die anorganischen Bestandteile für die kristalllösenden Substanzen zugänglich werden. Jeder Versuch der Steinauflösung sollte sich daher vorgängig oder wenigstens gleichzeitig auf diese bindende organische Substanz richten. Mit ihrem teilweisen oder vollständigen Zerfall müsste die Kristallauflösung bei Verwendung geeigneter Lösungsmittel rascher vor sich gehen. Nach analytischen Untersuchungen anderer Forscher handelt es sich um ein komplexes stickstoffhaltiges Polysaccharid in der kolloidbindenden Matrix der Steine. Dieser Stoff weist Beziehungen zur Hyaluronsäure auf. Deshalb war es naheliegend, *Hyaluronidase*, ein hydrolysierendes Enzym, in der Absicht zu verwenden, diesen Bestandteil der kolloiden Matrix aufzulösen. Weiterhin kann auch das in der Matrix enthaltene Chondroitinsulfat durch Hyaluronidasepräparate hydrolysiert werden.

Lester Narins, Norman Simon und Gordon D. Oppenheimer (New York City) legten Teilstücke von 7 operativ entfernten Urinsteinen in Lösungen von *Hyronase*, einem Stierhodenextrakt mit Hyaluronidaseaktivität sowie als Kontrollen Stücke derselben Steine in Normalsalzlösung und in Lösung G ein. Von den 7 Teststeinen zeigten 5 beträchtliche Fragmenta-

tion, wobei der grösste Effekt der Hyaluronidase in der ersten Stunde ihrer Einwirkung deutlich wurde. Die Kontrollsteine blieben unverändert. Teile eines zerfallenen Steins wurden nach drei Wochen in eine andere Hyaluronidaselösung eingelegt. Dabei trat keine weitere Veränderung des Steinfragmentes mehr ein. Ein anderer frischer Stein wurde mit einer neuen Lösung von Hyaluronidase in Normalsalzlösung und in Lösung G behandelt. Eine auflösende Wirkung war nicht erkennbar. — Die lokale Behandlung eines Patienten mit einem Blasenstein und eines andern mit einem grossen Kelchstein war ohne Erfolg. Die Blase und das Nierenbecken zeigten jedoch nach der Irrigation mit Hyaluronidaselösung keine sichtbaren klinischen Krankheitszeichen.

Claffey und Mitarbeiter berichten über weitere Versuche, die organische Substanz der Harnsteine mit Fermenten anzugreifen. *Urease* 0,5 % war am wirkungsvollsten und zeigte mit Orthozym, Ficin, Proteinase und Trypsin einen vergleichbaren, aber geringeren Aktivitätsgrad. Diese Enzyme üben eine verdauende Wirkung auf die Kolloide der organischen Matrix aus. Diese wird teils aufgelöst, teils gequollen, so dass die anorganischen Bestandteile für kristalllösende Mittel zugänglich werden. Nach der Ansicht der Autoren beschleunigt und verstärkt diese Enzymbehandlung in vitro die Wirkung der Lösung G besonders auf alkalische Steine. — Die Irrigation mit Fermentlösung G wurde in 18 Fällen von Urinsteinen und alkalisch inkrustierter Zystitis angewendet. Die geringsten Erfolge der Auflösung wurden beim Vorliegen von Oxalat- und Uratsteinen erzielt. Diese widerstehen der Auflösung fast immer. Deshalb bleibt die Auswahl der geeigneten Fälle die Voraussetzung zur Erreichung guter Resultate.

Der chemische Aufbau des menschlichen Steins ergibt sich aus der Analyse abgegangener oder entfernter Konkreme. Die Art und die Ausdehnung der Schattenbildung im Röntgenbild können weitere Anhaltspunkte über die Zusammensetzung der Steine abgeben. Ferner wird man sich auf die Urin- und Blutbefunde, besonders bezüglich der Reaktion, des Kalzium- und des Harnsäuregehaltes verlassen müssen als Anhaltspunkte, ob ein alkalisches oder saures Irrigationsmittel verwendet werden sollte. Neben der chemischen Struktur der Steine werden als weitere Beschränkungen für die Anwend-

barkeit dieser Methode angeführt die Einnierigkeit oder mangelhafte Arbeit der Niere der Gegenseite. Der operativen Therapie muss darum oft die Priorität eingeräumt werden. Der Irrigation mit der Fermentlösung G bleiben demnach besondere Fälle vorbehalten, wie die Auflösung von Fragmenten, die bei der Operation zurückbleiben, oder von kalkhaltigem Material, das bald nach der Operation auftritt. Der Patient muss dabei einen Dauerkatheter ohne Reaktion ertragen können, und der Urin muss klar sein. Schmerzen, Reizerscheinungen, schwere Hämaturie und besonders Temperaturanstieg sind gefährliche Zeichen und erfordern die sofortige Unterbrechung der Irrigation mit jeder Lösung. Während der Dauer der Irrigation wurden Sulfonamide oder Antibiotika, besonders Penicillin, angewendet. Wenn nach 10 bis 14 Tagen das Röntgenbild kein sicheres Anzeichen einer Verkleinerung des Steins ergibt, wird diese Therapie abgebrochen und dem Patienten die Erfolglosigkeit mitgeteilt.

D. Die Erhöhung der Schutzkolloide im Harn

Auf die Rolle der Schutzkolloide für die Harnlöslichkeit ist schon früher hingewiesen worden (Ebstein, 1884, Lichtwitz und Schade, 1909).

Die Angriffspunkte der bisher besprochenen Behandlungsmethoden waren die Konzentration der im Urin ausgeschiedenen Kristalloide einerseits, die geformten Steine selbst andererseits.

Eine weitere Betrachtungsweise bietet die Berücksichtigung der Urinschutzkolloide im Steingeschehen. Der normale Urin stellt eine übersättigte Lösung dar. Wenn trotzdem keine Ausfällung von Kristalloiden eintritt, so ist diese abnorme Löslichkeit steinbildender Salze wohl weitgehend der Wirkung der Schutzkolloide des Urins zuzuschreiben. Eine Störung dieses Mechanismus wäre dadurch denkbar, dass die Konzentration der Schutzkolloide im Urin vermindert wird oder dadurch, dass die Kompensationsbreite der normalerweise genügenden Schutzkolloidkonzentration durch eine übermässige Ausscheidung steinbildender Stoffe im Urin überschritten wird (Keyser).

Im ersten Falle kann die Ursache in krankheitshalber herabgesetzter Funktion der Niere liegen, wobei die Schutzkolloide

aus dem Blut nicht mehr in den Urin filtriert oder nicht mehr in genügender Menge gebildet werden. Im zweiten Falle handelt es sich um ein vermehrtes Angebot an steinbildenden Stoffen durch irgendwelche Ursachen.

Bei der allgemein anerkannten steinverhütenden Wirkung der Schutzkolloide ist das Bestreben naheliegend, eine genügende oder erhöhte Konzentration zu erreichen, um die Schutzwirkung aufrechtzuerhalten. Der Grad der Schutzkolloidaktivität einer gegebenen Urinprobe wird nach *Butt* durch ultramikroskopische Untersuchung festgestellt. Es werden 4 Stufen angegeben, die sich nach der Zahl der im Gesichtsfeld vorhandenen kolloidalen Partikel richten. Demnach bedeutet Grad (0) keine kolloidale Aktivität, Grad (1—) 1—2 kolloidale Partikel alternierend im Feld, Grad (1) 1—5, Grad (2) 6—10, Grad (3) 11—20 und Grad (4) über 20 Partikel im Feld. Partikel mit Brownscher Bewegung wurden als die Träger der kolloidalen Aktivität betrachtet, da alle übrigen Stoffe ausgeschlossen wurden, die Brownsche Bewegung verursachen könnten. Eine konstante und hohe Zahl von Partikeln pro Feld bedeutet hohe kolloidale Aktivität. Nach diesen Prinzipien wurde ermittelt, dass die kolloidale Aktivität bei Frauen höher ist als bei Männern und bei schwangeren Frauen höher als bei nichtschwangeren. Von 49 000 geburtshilflichen Fällen waren nur 15 oder 0,03 % durch Steine kompliziert (*Butt, Hauser, Traina*), und von 13 000 geburtshilflichen Fällen nur 8 oder 0,06 %. Selbst Rassenunterschiede zeigten sich, indem die kolloidale Aktivität bei Negern höher ist als bei Angehörigen der weissen Rasse. Von 250 während 3 Jahren beobachteten Fällen mit Nierensteinen entfielen 6 oder 2,4 % auf Neger, wobei 10 % aller Patienten Neger waren. 167 der Patienten waren männlichen, 83 weiblichen Geschlechts. Von weiteren 185 Fällen mit Nierensteinen in 2 Jahren entfielen 4 oder 2,2 % auf Neger, wobei wiederum 10 % der Patienten Neger waren (*Butt*). 121 der Patienten waren männlichen, 64 weiblichen Geschlechts. Von 300 während 42 Monaten beobachteten Fällen von Nierensteinen entfielen 8 oder 2,6 % auf Neger. 16 der Patienten waren männlichen, 104 weiblichen Geschlechts. Entsprechend der unterschiedlichen kolloidalen Aktivität ist auch das Steinvorkommen bei Männern höher als bei Frauen, bei der weissen höher als bei der schwarzen Rasse. Eine Folge der erhöhten kolloidalen Aktivität ist tatsächlich die verminderte Neigung zur Stein-

bildung. Am deutlichsten zeigt sich dieser Effekt in der Gravidität. Urinstase und -infektion sind als Faktoren bekannt, die die Steinbildung fördern. Obwohl diese in der Gravidität häufig während längerer Zeit nachzuweisen sind, ist die Neigung schwangerer Frauen zur Steinbildung im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen vermindert. Die Gravidität wirkt sich also gegen die Steinbildung aus.

Gleichzeitige Bestimmungen der Oberflächenspannung des Urins haben ergeben, dass diese sich reziprok zur Schutzkolloidaktivität verhält. Die Häufigkeit der Nierensteinkrankheit verhält sich umgekehrt proportional zum Grad des Schutzes durch die Kolloide. Bei steinhaltigen Urinproben wurden höhere Werte der Oberflächenspannung gefunden als bei steinfreien. In der Gravidität nimmt die Oberflächenspannung bei weissen und bei schwarzen Frauen ab, die Zahl der kolloidalen Partikel steigt an. Urin mit geringer Oberflächenspannung stammte von Patienten ohne Neigung zu Steinbildung.

Auf Grund der Kenntnisse über die wichtige Schutzwirkung gewisser Harnkolloide entstand das Bestreben, die kolloidale Aktivität des Urins beeinflussen zu können und therapeutisch auszuwerten. Dieses Ziel wurde durch subkutane *Hyaluronidase*injektionen erreicht. Hyaluronidase ändert den kolloidalen Zustand des Urins nach Injektion von 150 bis 300 Trübung reduzierenden Einheiten (TRE) s. c. alle 24 bis 72 Stunden. Nach 30 Minuten ist eine erhöhte kolloidale Aktivität in 80 % der untersuchten Fälle nachweisbar und dauert 24 bis 72 Stunden. Bei Urininfektion werden 900 bis 1200 TRE empfohlen. Direkte Zugabe von Hyaluronidase zu trüben Urinproben hat keine Wirkung. Derselbe Urin wird jedoch klar nach s. c. Injektion. Eine Klärung des Urins tritt dagegen ein bei direkter Zugabe von Kaliumhyaluronat zu den wolkigen Urinproben (*Hauser*). Klinisch kann die Klärung des Urins als Methode zur Bestimmung der Wirkung der Behandlung verwendet werden. Bei 75 % der Fälle ohne Infektion trat Klärung des Urins nach s. c. Dosen von 300 bis 600 TRE Hyaluronidase alle 24 bis 48 Stunden ein. Hyaluronidase dürfte demnach indirekt über die freiwerdende Hyaluronsäure wirken, die nach dem Uebertritt in die Blutbahn und nach der Ausscheidung im Urin als Schutzkolloid wirksam wird (*Seifert*). Ueber die Herkunft der Schutzkolloide und den Wirkungsmechanismus der Hyaluronidase bestehen indessen keine

klaren Vorstellungen. Schon *Paracelsus* hat auf den noch heute aktuellen Einfluss der Nahrung hingewiesen.

Auf die Oberflächenspannung hat Hyaluronidase eine senkende Wirkung.

Die Wirksamkeit der Hyaluronidase in der Erhöhung der Schutzkolloide wird aus den folgenden Angaben ersichtlich.

24 Patienten mit multiplen bilateralen Nierensteinen erhielten nach *Butt, Perry, Hauser* und *Seifter* 300 bis 600 TRE Hyaluronidase in 24 bis 48 Stunden. Bei 19 Patienten traten keine neue Steinbildung und keine Vergrösserung vorhandener Steine seit Therapiebeginn mehr auf, wie aus Röntgenaufnahmen hervorging.

Butt, Hauser und *Traina* erwähnten erfolgreiche Prophylaxe mit parenteraler Applikation von Hyaluronidase bei 11 Patienten mit Steinen, die 150 TRE Hyaluronidase erhielten. In 3 weiteren Fällen konnte nach der Hyaluronidasetherapie ebenfalls ein Stillstand in der Neubildung von Steinen und im Wachstum vorhandener Kalziumphosphat- und Magnesiumammoniumphosphatsteine in der Niere erreicht werden.

Im Falle einer 25jährigen Frau wurden Kalziumphosphat- und Magnesiumphosphatsteine in beiden Nieren durch Spülung mit Lösung M von Suby zur Hälfte aufgelöst. Ein Blasenstein wurde operativ entfernt. Während der Gravidität dieser Patientin fand keine neue Steinbildung oder Vergrösserung vorhandener Steine statt. Als nach der Entbindung ein neues Steinwachstum einsetzte, wurde neben der Irrigation die Hyaluronidasetherapie eingeführt. Auf diese Weise konnten 85 % der Steine aufgelöst werden, und eine neue Steinbildung oder Vergrösserung vorhandener Steine wurde verhütet bei erhöhtem Schutzkolloidspiegel.

Butt, Hauser und *Seifter* berichten ferner über 20 Patienten mit multiplen bilateralen rezidivierenden Nierensteinen. Eine erhöhte Schutzwirkung wurde mit 150 TRE Hyaluronidase s.c. alle 24 bis 72 Stunden erzielt. Während 11 bis 14 Monaten traten bei 18 Patienten (90 %) keine neue Steinbildung und keine Vergrösserung vorhandener Steine ein bei regelmässiger Durchführung der Therapie. Die scheinbaren Versager können darauf zurückgeführt werden, dass in einem Falle der Schutzkolloidspiegel stark schwankte, so dass wohl grössere Dosen (300—600 TRE) nötig gewesen wären. Im andern Falle war die linke Niere infiziert und hydronephrotisch mit bilateralen multiplen Kelchsteinen. Die Verminderung der Schutzeigenschaften der Kolloide bei Urinstase wird als eine Folge der « Alterung » der Kolloide aufgefasst.

Gleichartig verhielten sich 10 weitere Patienten nach Verabreichung von 300 TRE alle 24 bis 48 Stunden über 6 bis 10 Monate. Bei 9 der 10 Patienten trat keine neue Steinbildung oder Wachstum vorhandener Steine ein.

Im Falle eines 34jährigen Mannes und einer 36jährigen Frau mit Kalziumphosphat- und Magnesiumammoniumphosphatsteinen

wurden während 11 und 9 Monaten nach Hyaluronidasetherapie ebenfalls keine neuen Steine und keine Vergrößerung vorhandener Steine mehr beobachtet.

Einen Vergleich der kolloidalen Aktivität im Urin vor und nach der Hyaluronidasetherapie führte *Butt* bei 34 Patienten durch. 150 TRE Hyaluronidase (*Wydase*) wurden s. c. injiziert, und die kolloidale Aktivität wurde bestimmt in Abständen von 10 und 30 Minuten, 1, 2, 24, 48, 72 und 96 Stunden. Bei 28 Fällen (82 %) war die kolloidale Aktivität erhöht nach Hyaluronidase. Der Anstieg erfolgte nach 10 Minuten, das Maximum war nach 1 bis 2 Stunden erreicht, und die Erhöhung dauerte 24 bis 96 Stunden. 4 Fälle zeigten keinen Anstieg in der Zahl der Partikel oder der Motilität der Kolloide, 2 Fälle zeigten keinen Anstieg in der Zahl der Partikel, dagegen eine Steigerung in der Motilität der kolloidalen Partikel. In diesen Fällen ohne Anstieg der Zahl der kolloidalen Partikel lagen Nierensteine vor.

Die Analyse der 28 Fälle mit positiver Ansprechbarkeit auf Hyaluronidase ergab bei 5 Negern ohne Steine Grad 1 kolloidale Aktivität vor der Injektion, Grad 3—4 nach der Injektion. Bei 8 Weissen ohne Steine stieg die Aktivität von Grad 1 vor der Injektion auf Grad 2—3 nach der Injektion an. Bei 15 Patienten mit Steinen und Grad 1— vor der Injektion erhöhte sich die kolloidale Aktivität auf Grad 2—3 nach der Injektion.

Ein 26jähriger Mann mit Kalziumphosphat- und Magnesiumammoniumphosphatsteinen war seit dem Behandlungsbeginn mit Hyaluronidase symptomfrei. Serumkalzium- und Serumphosphorspiegel sowie der Urinkalziumspiegel waren in normalen Grenzen.

Diese aufgeführten Fälle zeigen deutlich, dass die Ursache für die Steinbildung der Mangel an Schutzkolloiden im Urin war. Bei den meisten Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung von Hyaluronidase einen Anstieg der kolloidalen Aktivität des Urins zur Folge hatte.

Andere Ergebnisse erhielten *Helsby*, *Vermeulen* und *Goetz* bei Versuchen an 50 Ratten. Den Tieren von 150 bis 200 g Körpergewicht wurde ein Fremdkörper aus Zink in die Blase eingeführt durch suprapubische Zystotomie. Bei normaler Kost bildeten sich auf dem Fremdkörper Magnesiumammoniumphosphatsteine aus. 12 Tiere erhielten 5 TRE und 13 Tiere 15 TRE Hyaluronidase s. c. in die Bauchhaut. 25 Tiere dienten als Kontrollen und erhielten Salzlösung an Stelle der Hyaluronidase. — Nach 6 Wochen war keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen weder in der Zahl der steinbildenden Tiere noch in der Grösse der gebildeten Steine festzustellen. Von den 22 brauchbaren Testtieren, die Hyaluronidase erhielten, bildeten 21 Steine von durchschnittlich 45 mg.

3 Tiere wurden wegen Infektion nicht gezählt. Von den 20 Kontrolltieren bildeten 16 Steine von durchschnittlich 37 mg. 5 Tiere wurden wegen Infektion nicht gezählt.

Die Hyaluronidase hatte bei diesen Rattenversuchen versagt, obwohl die Dosierung der Hyaluronidase 10- oder 30fach jener für Menschen betragen hatte. Die Steinbildung war sogar intensiver bei den Tieren, die Hyaluronidase erhalten hatten. Der Grund für das Versagen bei diesen Rattenversuchen wird darin gesucht, dass die Hyaluronidase den Urin von Ratten nicht in gleicher Weise beeinflusst wie bei Menschen oder dass der Fremdkörper die Wirkung der Hyaluronidase hemmend beeinflusste.

III. BEURTEILUNG DER BISHERIGEN VERSUCHE

A. *Aluminiumgel.*

Die oben angeführten Untersuchungen haben ergeben, dass die Aluminiumgele im Prinzip für die Prophylaxe und Therapie der Nierensteine von wesentlicher Bedeutung sein können. Eine endgültige Schlussfolgerung kann jedoch auf Grund der noch uneinheitlichen und zahlenmässig geringen Versuche mit ihren sich gelegentlich widersprechenden Resultaten noch nicht gezogen werden. Die Beurteilung der mitgeteilten Erfahrungen wird schon dadurch erschwert, dass aus den Berichten oft nicht hervorgeht, um was für eine Steinart es sich gehandelt hat. Und doch scheint dies auch für die interne Aluminiumgelmedikation unbedingt notwendig zu sein, weil sich diese Behandlung vorwiegend für Kalzium- und Magnesiumammoniumphosphatsteine bewährt hat. Festgehalten aber darf werden, dass nach Aussage aller Autoren durch Basaljel bei Ratten eine Senkung der Urinphosphatkonzentration mit Sicherheit erreicht werden kann.

Dass bei dieser medikamentös bewirkten Ableitung der Phosphate auf den Darm auch auf den Phosphatgehalt der Nahrung zu achten ist, ergibt sich aus zahlreichen Veröffentlichungen. Ob auch eine Reduktion des Kalziums oder des Magnesiums in den zugeführten Speisen zur Steinverhütung wünschenswert ist, muss noch weiter erprobt werden, da die bisherigen Berichte noch zu unvollständig sind.

B. Steinauflösung mit chemischen Mitteln.

Die Feststellung, dass Harnsteine unter der Einwirkung neutraler Lösungen von *Calsol* zum Zerfall und zur Auflösung gebracht werden können, ist durch Versuche in vitro sowie durch Irrigation von Kaninchenblasen und durch erfolgreiche klinische Resultate eindeutig erhärtet worden.

Die Elimination des *Calsol* durch den Darm nach oraler Applikation bei Ratten und Mäusen wies auf die Irrigation als die Methode der Wahl hin. In einem Versuch an normalen Kaninchenblasen hinterliess die Spülung mit *Calsol* von 5 bis 6 Stunden Dauer einen geringen oder keinen toxischen Effekt, wogegen *Greene* bei Versuchen mit Zitrat, Versen und *Calsol* neben ungenügender Auflösung allgemein eine Irritation der Niere feststellte. Von besonderer Bedeutung ist die Feststellung, dass *Calsol* fast alle Steintypen aufzulösen imstande sei, wobei allerdings die hauptsächlichen Komponenten möglicher Steinkombinationen angegeben werden. Wichtig ist, dass die mit den bisher erwähnten Mitteln schwer oder überhaupt nicht angreifbaren Oxalat- und Uratsteine in vitro mit *Calsol* allein erfolgreich behandelt wurden, ebenso Phosphat- und Karbonatsteine, die jedoch auch mit Lösung G einer zwar geringeren Auflösung zugänglich waren. Die Zitratlösung von *Suby* zeigte sich in allen Versuchen als weniger wirksam im Vergleich mit *Calsol*. Sie eignet sich darum vorwiegend für Phosphatkarbonatsteine. Die Erfolge bei der Spülung von Kaninchenblasen wurden bei den klinischen Untersuchungen an Patienten mit Harnsteinen bestätigt gefunden. Das Eindrücklichste an den bisherigen, allerdings noch wenig zahlreichen Versuchen mit *Calsol* ist dessen zuverlässige Wirkung in allen Fällen. Ausgesprochene Versager sind nicht festzustellen. Neben der geringen Aussicht einer toxischen Wirkung auf Harntrakt und Niere bei der Irrigation spricht die hohe Wahrscheinlichkeit eines Auflösungserfolges für die Verwendung dieses Mittels bei kalziumhaltigen Urinsteinen, wenn auch der sichere Erfolg aus unklaren Gründen nicht immer garantiert ist.

Die Wirkung von *Sequestrin* auf Kalziumphosphatsteine ist nicht in dem Masse überzeugend, wie nach den Versuchen an Kaninchenzähnen zu erwarten war. Im Vergleich mit Lösung G ergab *Sequestrin* einzig gegen Kalziumoxalatsteine eine bessere Wirksamkeit. Harnsäuresteine wurden ebenfalls aufge-

löst. Nach den bekannten Eigenschaften von Sequestrin wird eine gute Wirksamkeit gegen magnesiumhaltige Steine vermutet. Die an Kaninchenblasen festgestellte leichte toxische Wirkung manifestierte sich bei klinischer Anwendung, wohl als Aequivalent, in heftigen Schmerzen.

Mit *Versen* ergaben die zahlreichen Versuche in vitro zur Ermittlung der geeigneten Konzentration dessen unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Steintypen. Die besten Resultate mit einer Auflösungsziffer von 50 % wurden besonders bei Kalziumkarbonat- sowie Erdalkaliphosphatsteinen mit einer 10 %igen Lösung *Versen* erhalten. Weniger ausgeprägt war die Wirkung gegenüber Kalziumoxalatsteinen und besonders Zystinsteinen. Harnsäure- und Uratsteine wurden durch *Versen* überhaupt nicht verändert. Die bei mehrstündiger Spülung mit *Versen* 10 % von pH 7,2 an den Harnorganen von Hund, Kaninchen und Ratte beobachtete Reizwirkung trat bei Lösung von 3 % nicht auf. Die geeigneten Konzentrations- und pH-Werte lassen sich jedoch erst auf Grund noch fehlender klinischer Versuche ermitteln, derer es zu einer Abrundung des Urteils über *Versen* ohnehin noch bedarf.

C. *Fermente*.

Die Ergebnisse der Fermenttherapie bei Harnsteinen sind noch weniger eindeutig und lassen dementsprechend die Aufstellung klarer Regeln über die Indikation noch nicht zu.

Gemäss ihrem allgemeinen Auflösungseffekt auf den organischen Anteil der Steine, kommen die Enzyme als Hilfsmittel bei der Steinauflösung mittels Irrigation in Kombination mit andern erprobten Substanzen in Betracht, denen die Fermente eine grössere Angriffsfläche ermöglichen sollen, wie aus den Versuchen von *Claffey* in vitro mit alkalischen Steinen hervorgeht. Daraus könnte eine raschere und zuverlässigere Auflösung der Konkreme und damit eine vorteilhafte Abkürzung der Irrigationszeit resultieren. Auf die Kenntnis der Steinart wird kein besonderes Gewicht gelegt. Lediglich *Claffey* u. a. weisen darauf hin, dass die geringsten Auflösungserfolge beim Vorliegen von Oxalat- und Uratsteinen erreicht wurden.

Die positiven Ergebnisse bei der Verwendung von Fermentlösungen in vitro oder an Patienten rechtfertigen trotz ver-

schiedener Misserfolge, die zum Teil durch zunehmende Infektion erklärt werden, die Verwendung von Fermenten besonders in Kombination mit der Solution G und andern noch zu erprobenden Lösungen.

D. Vermehrung der Schutzkolloide.

Die genannten Versuche zur Vermehrung der Schutzkolloide im Urin haben zu sehr beachtlichen Ergebnissen geführt, wobei nur schon die Tatsache, dass durch Anwendung von Medikamenten eine erhöhte Stabilisierung der Harnflüssigkeit im Bereich der Möglichkeit steht, für das Problem der Nierensteinprophylaxe von ausserordentlicher Bedeutung ist.

Der allgemeinen praktischen Auswertung der Hyaluronidaseprophylaxe stehen allerdings noch gewisse Hindernisse entgegen, und diese betreffen hauptsächlich die Dosierung, wie dies von *Butt* und Mitarbeitern und neuerdings auch von *Prien* dargelegt worden ist. Es geht nämlich darum, die im Einzelfall notwendige optimal wirkende Gabe zu ermitteln und einerseits eine zu geringe, nur die Sensibilisation befördernde Dosis zu vermeiden, wie andererseits man sich auch vor einer Ueberdosierung hüten muss, weil eine solche möglicherweise einen Anti-Hyaluronidase-Effekt veranlasst. Deshalb ist die Forderung *Butts* durchaus ernst zu nehmen, wenn er verlangt, dass die Hyaluronidasegaben den Bedürfnissen jedes einzelnen Kranken angepasst werden müssen wie das Insulin beim Diabetiker.

Zur Prüfung, ob die verwendete Dosis richtig bemessen ist, sind nach *Butt* die Prüfung des Kläreffektes, die Untersuchung auf Urinkolloide im Dunkelfeld und die Bestimmung der Oberflächenspannung im Harn geeignet. Diese letzte Untersuchungsart ist neuerdings auch von *Ravich* empfohlen worden, was um so berechtigter ist, als sie sich mit dem neu angegebenen Urotensiometer nach *Revici* besonders leicht durchführen lässt.

Das Problem der Schutzkolloidvermehrung im Urin ist in allerneuester Zeit auch in Europa aufgegriffen worden. Von *Voit* und *Hirsch* sind bereits eine Anzahl weiterer Stoffe auf ihre harnstabilisierenden Eigenschaften geprüft worden, und es scheinen diese Versuche zu einem durchaus auch für die Praxis brauchbaren Resultat zu führen. Es soll aber hier nur auf die einschlägigen Arbeiten von *Voit* und *Hirsch* hingewiesen werden.

IV. SCHLUSS

Die in der vorliegenden Arbeit dargelegten neuen Wege zur nichtoperativen Nierensteinbehandlung und zur Prophylaxe von Nierensteinrezidiven verdienen deshalb ein besonderes Interesse, weil neben der grossen Menge der Nierenstein-kranken, bei denen das Auftreten eines Harnkonkrementes vielleicht ein einmaliges episodisches und mit einer Operation zu erledigendes Ereignis darstellt, noch eine immerhin beachtliche Zahl von Kranken zu betreuen sind, denen vielleicht auf operativem Wege nicht zur Stein Entfernung geholfen werden kann, oder bei denen wegen hartnäckigem Rezidivieren von Harnkonkrementen wirklich alle zur Prophylaxe tauglichen Mittel ins Feld geführt werden müssen. So ist zu hoffen, dass sowohl von pharmakologischer wie von urologischer Seite aus die vorgezeichneten und angebahnten Wege weiter ausgebaut und der allgemeinen urologischen Praxis gangbar gemacht werden mögen.

Literaturverzeichnis

- Abeshouse B. S., Weinberg T.: Year book of Urol., 1951, 42; Urol. Survey, 1951, 228.
Barrett G. S.: Year book of Urol., 1951, 37.
Butt A. J., Perry J. Q., Hauser E. A., Seifter J.: Summary of most recent work. Scientific exhibit.
Butt A. J., Hauser E. A., Traina V.: La presse médicale 5, 1952, 106.
Butt A. J., Hauser E. A., Seifter J.: California Med. 76, 1952, 123; J. Georgia M. A. 41, 1952, 185.
Butt A. J.: J. Urol. 67, 1952, 450.
Gehres R. F., Raymond S.: Year book of Urol., 1951, 40; Urol. Survey, 1951, 329.
Greene L. F.: Year book of Urol., 1951, 29.
Helsby R., Vermeulen C. W., Goetz R.: J. Urol., 69, 1953, 354.
Keyser L. D., Scherer P. C., Claffey L. W.: Year book of Urol., 1948, 23.
Narins L., Simon N., Oppenheimer G. D.: Year book of Urol., 1948, 23.
Raymond S., Gehres R. F.: Year book of Urol., 1950, 59.
Ravich R. A.: Science 117, 1953, 561.
Revici E.: Zit. nach Ravich.
Suby H. J., Albright F., Wayne J., Dempsey E.: Year book of Urol., 1951, 41; Urol. Survey, 1952, 163.
Vermeulen, Goetz, Ragins, Grove: Year book of Urol., 1951, 44.
Voit E. und Hirsch H. H.: Zschr. Urol. 47, 1954, 539; Klin. Wschr. 32, 1954, 651.

